

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Miloride mite tafla
Miloride tafla

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver Miloride mite tafla inniheldur: 2,5 mg af amílóríðhýdróklóríði og 25 mg af hýdróklórtíazíði.
Hver Miloride tafla inniheldur: 5 mg af amílóríðhýdróklóríði og 50 mg af hýdróklórtíazíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Útlit Miloride mite: Gular töflur með sléttu yfirborði og skálaga brúnum merktar „Mil/2“ á annarri hliðinni og „G“ á hinni. Þvermál 7,0 mm.

Útlit Miloride: Gular töflur með sléttu yfirborði og skálaga brúnum merktar „Mil“ á annarri hliðinni og „G“ á hinni. Þvermál 8,7 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- Meðferð við háþrýstingi
- Meðferð við skertri hjartastarfsemi
- Meðferð við skorpulifur með bjúgi og skínuholsvökva.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Miloride mite/Miloride skal taka með nægilegu magni af vökva, t.d. glasi af vatni, helst á fastandi maga að morgni. Fæða dregur aðeins úr frásogi amílóríðs.

Við öllum ábendingum eru í upphafi gefin 2,5 mg af amílóríði og 25 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring. Hámarksskammtur er 10 mg af amílóríði og 100 mg af hýdróklórtíazíði á sólarhring.

Háþrýstingur:

Venjulegur viðhaldsskammtur er 1,25-5 mg af amílóríði og 12,5-50 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring.

Skert hjartastarfsemi:

Skömmun er einstaklingsbundin og aðlöguð að þvagræsandi áhrifum og kalíumpéttni í sermi. Viðhaldsskammtur getur verið lægri en upphafsskammturinn.

Meðferð við skorpulifur með bjúgi og skínuholsvökva:

Skömmun er einstaklingsbundin og aðlöguð að þvagræsandi áhrifum og kalíumpéttni í sermi. Markmiðið er að sjúklingurinn léttist um 0,5-1 kg á sólarhring vegna aukinnar þvagræsingar. Viðhaldsskammtar geta verið lægri en upphafsskammtar eftir að klínískt ástand sjúklings og þyngd ná jafnvægi.

Aldraðir sjúklingar:

Hugsanleg skerðing á nýrnastarfsemi getur kallað á nákvæmt eftirlit og lækun skammta hjá öldruðum, sjá Skert nýrnastarfsemi.

Börn:

Fullnægjandi upplýsingar um notkun hjá börnum liggja ekki fyrir.

Skert nýrnastarfsemi:

Við meðferð skal gæta varúðar og fylgjast nákvæmlega með þéttni kalíums í sermi og hvort þéttni kreatíníns í sermi fari yfir 130 míkromól/l og þvagefni í sermi yfir 10 míkromól/l (sjá kafla 4.4). Sjúklingar með miðlungi mikla til alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi mega ekki nota lyfið (kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir amílóríði, hýdróklórtíazíði, öðrum súlfónamíðafleiðum eða einhverju hjálparefnanna.
- Blóðkalíumhækkun (kalíum í sermi yfir 5,1 mmól/l)
- Samhliða notkun annars lyfs/bætiefnis sem eykur kalíumbéttni í sermi (sjá kafla 4.5)
- Þvagþurrð
- Bráð nýrnabilun
- Verulega aukin skerðing á nýrnastarfsemi
- Nýrnakvilli vegna sykursýki

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Til að forðast truflanir á saltajafnvægi og skerðingu á nýrnastarfsemi þarf að fylgjast náið með þéttni salta, kreatíníns og þvagefnis í sermi, einkum í upphafi meðferðar, t.d. mánuði eftir að meðferð hefst, en einnig við áframhaldandi meðferð, t.d. árlega.

Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.3), skerta hjartastarfsemi, skerta lifrarástarfsemi eða sykursýki. Þessir sjúklingar eru viðkvæmari fyrir blóðkalíumhækkun. Sjá kafla 4.5 varðandi önnur lyf sem auka kalíumbéttni í sermi, kalíumbætiefni og steinefnasölt.

Ef nýrnastarfsemi skerðist hjá sjúklingi, þvagþurrð/þvagleysi eða blóðnituraukning kemur fram skal meðferð með amílóríð-hýdróklórtíazíði hætt. Breytingar á vökva- og saltajafnvægi hjá sjúklingum með alvarlega lifrabílu getur valdið lifrardái.

Hýdróklórtíazíð getur líka valdið blóðnatríumlækkun, blóðlýtingu af völdum blóðklóríðlækkunar, blóðkalíumlækkun og blóðmagnesiumlækkun. Hýdróklórtíazíð getur valdið blóðkalíumlækkun, einkum í tengslum við öfluga þvagræsinguna eða samhliða notkun annarra lyfja (sjá kafla 4.5) og hjá sjúklingum með skorpulífur. Fylgjast skal vel með sjúklingum sem fá langvarandi uppköst eða niðurgang.

Tíazíð þvagræsilyf geta aukið þéttni kalsíums í sermi þar sem þau hindra útskilnað kalsíums í þvagi. Þetta skal hafa í huga við mat á niðurstöðum þegar virkni kalkkirtils er prófuð (sjá kafla 4.5).

Tíazíð þvagræsilyf geta aukið þéttni þvagefnis í blóði og valdið þvagsýrugigt. Þau draga einnig úr sykurþoli og verkun sykursýkilyfja (sjá kafla 4.5). Tíazíð þvagræsilyf geta einnig aukið magn kólesteróls og þríglýseríða í sermi.

Hafa skal í huga að rauðir úlfar (systemic lupus erythematosus) geta versnað eða blossað upp við meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum.

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Notkun ACE hemla, angíótensín II-viðtakablokka, annarra kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumbætiefna eða saltuppbót sem inniheldur kalíum ásamt amílóríði getur valdið blóðkalúmhækkun. Þessar samsetningar skal forðast, sjá kafla 4.3. Notkun ciklósporíns og takrólímus getur einnig valdið blóðkalúmhækkun við notkun samhliða amílóríði.

Karbamazepín getur valdið blóðnatríumlækkun við notkun samhliða hýdróklórtíazíði. Trímétóprím og súlfatrímétóprím geta valdið blóðkalúmhækkun við notkun samhliða amílóríði eða blóðnatríumlækkun við notkun samhliða hýdróklórtíazíði. Samhliða notkun klórprópamíðs og amílóríðs getur valdið blóðnatríumlækkun. Barksterar til inntöku (systemic), ACTH og beta₂-adrenhermandi lyf, svo sem salbútamól eða terbútalín geta valdið blóðkalúmhlækkun við notkun samhliða hýdróklórtíazíði. Ef þessar samsetningar eru notaðar skal fylgjast með truflunum á saltajafnvægi hjá sjúklingnum.

Kólestýramín og kólestípól hindra frásog amílóríð-hýdróklórtíazíðs. Margar klukkustundir eiga að líða á milli þess sem þessi lyf eru tekin inn.

Bólgueyðandi gigtarlyf draga úr verkun amílóríð-hýdróklórtíazíðs og geta valdið blóðkalúmhlækkun og nýrnabilun getur versnað við samhliða notkun.

Amílóríð-hýdróklórtíazíð eykur verkun annarra lyfja sem lækka blóðþrýsting. Notkun þvagræsilyfja skal venjulega hætt nokkrum dögum áður en meðferð með ACE hemlum er hafin til að forðast of lágan blóðþrýsting. Samhliða neysla áfengis eða inntaka barbitúrata getur einnig valdið lágþrýstingi.

Amílóríð hægir á brotthvarfi digoxíns og fylgjast skal með þéttni digoxíns við samhliða notkun. Blóðkalúmhlækkun af völdum þvagræsilyfja getur valdið auknum eiturverkunum digitalisglýkósíða og sótalóls. Blóðkalúmhlækkun getur einnig aukið og lengt verkunartíma vöðvaslakandi lyfja sem ekki valda afskaunum (t.d. túbókúraríns).

Tíazíð þvagræsilyf draga úr verkun sykursýkilyfja til inntöku og insúlíns svo skömmtum þeirra gæti þurft að breyta.

Þvagræsilyf hægja á brotthvarfi litúms og geta valdið litúmeitrun. Fylgjast skal með þéttni litúms við samhliða notkun.

Þvagræsilyf og tetracyklín geta aukið þéttni þvagefnis í sermi við samhliða notkun. Þetta gildir sennilega ekki um doxycyklín.

Ofþornun af völdum þvagræsilyfja getur aukið eiturverkun amínóglýkósíð sýklalyfja á nýru.

Tíazíð þvagræsilyf geta aukið beinmergsbælingu af völdum frumuhemjandi lyfja.

Notkun tíazíð þvagræsilyfja getur haft áhrif á niðurstöður prófa á virkni skjaldkirtils (valdið blóðkalsíumhlækkun) og sykurþolspróf. Notkun tíazíð þvagræsilyfja verður að hætta nokkrum dögum áður en þessar rannsóknir eru gerðar.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Ekki skal nota amílóríð-hýdróklórtíazíð á meðgöngu. Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju og safnast upp í legvatninu. Truflanir á saltajafnvægi, blóðflagnafæð og gula geta komið fram hjá fósturunu.

Ekki skal nota amílóríð-hýdróklórtíazíð meðan á brjóstgjöf stendur. Hýdróklórtíazíð berst yfir í brjóstamjól. Hýdróklórtíazíð getur einnig dregið úr mjólkurmyndun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Amílóríð-hýdróklórtíazíð hefur yfirleitt ekki áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla þegar meðferð er í góðu jafnvægi. Einkum í upphafi meðferðar og í tengslum við skammtaaðlögun skal þó fylgjast með hvort sundl, máttleysi, þreyta, syfja eða aðrar aukaverkanir koma fram sem gætu skert hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ef þessi einkenni koma fram skal forðast vinnu sem krefst einbeitingar.

4.8 Aukaverkanir

Algengar:	>1/100 og <1/10
Sjaldgæfar:	>1/1.000 og <1/100
Mjög sjaldgæfar:	>1/10.000 og <1/1.000
Koma örsjaldan koma fyrir:	<1/10.000, þ.m.t. einstök tilvik

	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Blóð og eitlar				blóðflagnafæð, rauðalosblóðleysi, kyrningahrap, vanmyndunarblóðleysi
Ónæmiskerfi			bráðaofnæmi	
Innkirtlar	hækkaður blóðsykur	skert sykurþol, hækkun kólesteróls í blóði, hækkun þríglýseríða í blóði		
Efnaskipti og næring	hækkun þvagsýru í blóði, blóðkalíumhækkun	þorsti, ofþornun, þvagsýrugigt, blóðnatríumlækkun	blóðkalíumlækkun, blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar, hækkun þvagsýru í blóði, blóðmagnesiumlækkun, blóðkalsíumhækkun, efnaskiptablóðsýring	
Geðræn vandamál		svfntruflanir, taugaóstyrkur, þunglyndi, rugl		
Taugakerfi		náladofi		skjálfti, heilakvilli
Augu		sjóntruflanir	gulsýni	hækkun augnþrýstings
Eyru og völundarhús				eyrnasuð
Hjarta	hjártsláttartruflanir	hraðtaktur, hjartaöng		
Æðar		réttstöðuþrýstingsfall	yfirlið, æðabólga	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	mæði	híksti, nefstífla	hósti	lungnabjúgur sem ekki er rakinn til hjartans, lungnabólga
Meltingarfæri	ógleði, lystarleysi, niðurgangur, magaverkir	vont bragð í munni, munnþurrkur, uppköst, máttleysi, hægðatregða, vindgangur, meltingartruflanir	blæðingar í meltingarvegi, endurkoma sára	munnbólga, sár í munni, bólga í munnvatnskirtlum,
Lifur og gall			gallteppa, gula	brísbólga

	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Húð og undirhúð	útbrot, kláði	aukin svitamyndun	ofsakláði	roði í húð, purpuri, aukið ljósnæmi, hárlas
Stoðkerfi og stoðvefur	verkir í útlimum	vöðvakrampar, liðverkir, brjóstverkir, bakverkir		
Nýru og þvægfæri		næturbvaglát, þvaglátstregða, lausheldni	skert nýrnastarfsemi	millivefsbólga nýra
Æxlunarfæri og brjóst		getuleysi		
Almennar aukaverkanir eða aukaverkanir á íkomustað	höfuðverkur, máttleysi, sundl, þreyta			

4.9 Ofskömmun

Ofskömmun getur valdið lágþrýstingi, truflunum í salta- og síru-basajafnvægi. Hægt er að draga úr frásogi með því að gefa sjúklingnum lyfjakol. Önnur meðferð skal vera einkennabundin stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Hýdróklórtíazíð þvagræsilyf og kalíumsparandi lyf, ATC flokkur: C03EA01.

Miloride mite/Miloride er samsett þvagræsilyf sem sameinar útskilnað natríums í þvagi af völdum hýdróklórtíazíðs og eiginleika amílóríðhýdróklóríðs sem verndar gegn blóðkalíumlækkun og blóðmagnesiumlækkun.

Amílóríð er kalíumsparandi þvagræsilyf með verkun óháða aldósteróni. Amílóríð hindrar endurupptöku natríums í fjarhluta nýrnarpípla og kalíumútskilnað af völdum þvagræsilyfja. Amílóríð getur eitt sér hindrað 2-3% af endurupptöku natríums. Amílóríð hindrar líka útskilnað magnesíums og vetnisjóna í þvagi. Amílóríð og hýdróklórtíazíð hafa samlegðaráhrif á þvagræsingu. Útskilnaður kalsíums í þvagi minnkar.

Hýdróklórtíazíð er frumgerð tíazíð þvagræsilyfja sem hefur verið í klínískri notkun síðan um 1960. Viðtakinn er $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -samfærsluprótein í fjarhluta nýrnarpípla þar sem endurupptaka klóríðs og þar með endurupptaka natríums stöðvast. Þar sem yfir 90% af því natríumi sem síast út í gauklum er enduruppsogað áður en það berst til fjarhluta nýrnarpípla, getur hýdróklórtíazíð aðeins aukið natríumútskilnað í þvagi um u.þ.b. 5% af því magni sem síað er. Þetta er megin verkunarháttur hýdróklórtíazíðs á blóðþrýsting. Hýdróklórtíazíð er líka vægur hemill kolsýruanhýdrasa og eykur þannig útskilnað HCO_3^- og fosfats. Hýdróklórtíazíð eykur útskilnað þvagsýru í upphafi meðferðar, en viðsnúningur verður á þessum áhrifum við áframhaldandi meðferð. Hýdróklórtíazíð eykur útskilnað kalíums og síru vegna aukins natríuminnihalds í fjarhluta nýrnarpípla. Hýdróklórtíazíð dregur úr útskilnaði kalsíums með því að auka enduruppsog þess. Hýdróklórtíazíð eykur líka útskilnað magnesíums, en verkunarháttur er ekki þekktur.

5.2 Lyfjahvörf

Aðgengi amílóríðs við inntöku er almennt um 50%, óháð skammti og frásog minnkar við samhliða inntöku fæðu. Amílóríð umbrotar ekki. Hámarksþéttni næst 3-4 klst. eftir inntöku. Dreifingarrúmmál amílóríðs er 5 l/kg og próteinbinding í plasma er um 40%. Útskilnaður amílóríðs er með virkri seytingu í þvag og úthreinsun um nýru er 9,7 ml/kg/mín. Helmingunartími amílóríðs er 6-12 klst. Áhrif amílóríðs koma fram innan 2 klst. frá inntöku, ná hámarki eftir 4-6 klst. og vara í 12-24 klst.

Aðgengi hýdróklórtíazíðs við inntöku er almennt um 71% af skammti óháð fæðu. Hýdróklórtíazíð umbrotar ekki. Hámarksþéttni næst 2-4 klst. eftir inntöku. Dreifingarrúmmál hýdróklórtíazíðs er 0,83-3,0 l/kg og umfang próteinbindingar í plasma um 58%. Brotthvarf er samkvæmt lyfjahvörfum af annarri gráðu og helmingunartímar eru 2,5 klst. (í upphafi) og 8-12 klst. (loka). Útskilnaður hýdróklórtíazíðs er með virkri seytingu í þvag og úthreinsun um nýru er 4,9 ml/mín. Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju og skilst einnig í litlu magni út í brjóstamjólk. Þvagræsandi áhrif hýdróklórtíazíðs vara í 6-12 klst.

Blóðþrýstingslækkandi verkun hýdróklórtíazíðs er ekki í beinu sambandi við þéttni. Hjá öldruðum minnkar dreifingarrúmmál hýdróklórtíazíðs þegar rúmmál vatns í líkamanum minnkar.

Helmingunartímar amílóríðs og hýdróklórtíazíðs lengjast ef nýrnastarfsemi er skert og samsetta lyfið má ekki nota ef kreatínínúthreinsun er undir 30 ml/mín.

Engin tölfræðilega marktækur munur kom fram á áhrifum á útskilnað salta í þvagi og þvagræsandi áhrifum lyfjanna hvort sem þau voru tekin hvort í sínu lagi eða í samsettri töflu sem innihélt 5 mg af amílóríðhýdróklóríði og 50 mg af hýdróklórtíazíði.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafraeðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Maíssterkja
Örkristallaður sellulósi
Magnesíumsterat
Talkúm
Natríumsterkjuglýkólat (tegund A)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Miloride mite
Pólýetýlenglas: 30 og 100 töflur.

Miloride
Pólýetýlenglas: 30 og 100 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Mylan AB
PB 23033
104 35 Stockholm
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Miloride mite: IS/1/09/151/01
Miloride : IS/1/09/152/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. október 2009.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

13. október 2009.